Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Ödemprophylaxe und Ödemtherapie mit Acemetacin in der Mund-,Kiefer- und Gesichtschirurgie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRIEDRICH SCHMETZER
aus Ulm

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543928_0126

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Ödemprophylaxe und Ödemtherapie mit Acemetacin in der Mund-,Kiefer- und Gesichtschirurgie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRIEDRICH SCHMETZER
aus Ulm

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. P. Riethe

---

gedruckt bei H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ÖDEM-SCHMERZ (PATHOGENESE)	2
2.1.	Ödem	2
2.2.	Entstehungsbedingungen für lokalisierte Ödeme	4
2.3.	Lymphsystem	5
2.4.	Biochemie	6
2.5.	Schmerz	6
3.	DURCH ÖDEM UND SCHMERZ HERVORGERUFENE KOMPLIKATIONEN	10
4.	ÖDEM- UND SCHMERZPROPHYLAXE	12
5.	PHARMAKOLOGIE	16
5.1.	Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika	16
5.2.	Pharmakologie von Acemetacin	17
6.	EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT ACEMETACIN	22
6.1.	Fragestellungen	22
6.2.	Methodik	23
6.3.	Meßtechnik	23
6.4.	Prüfbedingungen	29
7.	ERGEBNISSE	32
7.1.	Altersverteilung	32
7.2.	Gesichtsödem	34
7.3.	Schneidekantendistanz	36
7.4.	Körpertemperatur	37
7.5.	Schmerzparameter	39

		Seite
7.6.	Analgetikum - Zusatzmedikation	48
7.7.	Arzturteil	49
7.8.	Wundheilung	50
7.9.	Schmerzangaben der Patienten	52
7.10.	Begleiterscheinungen	53
8.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	54
9.	ZUSAMMENFASSUNG	59
10.	LITERATURVERZEICHNIS	61

1. EINLEITUNG

Nach operativen Eingriffen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, sind in der postoperativen Phase trotz atraumatischer Operationstechnik Ödeme und Schmerzen eine der häufigsten und zugleich nahezu unabwendbare Begleiterscheinungen.

Sie können sich oft sehr nachteilig auf den Heilverlauf auswirken und sogar gelegentlich das Operationsergebnis, besonders bei plastischen Operationen gefährden.

Die meisten Arbeiten, welche die antiphlogistische und antiödematöse Wirkung von Pharmaka nach Trauma oder operativen Eingriffen beschreiben, beurteilen im wesentlichen immer nur die subjektiv ermittelte Wirkung im Vergleich mit unbehandelten Patienten.

Ein Hauptanliegen dieser Untersuchungen war es, eine exakte, einfache und standardisierte Methode zu finden, deren Ergebnisse derart beurteilbar sind, daß sie einen reproduzierbaren Aussagewert ergeben.

Es wurden deshalb mittels einer kontrollierten Doppelblindstudie an zwei randomisierten Gruppen über den Behandlungszeitraum regelmässig anthropometrische Messungen zur Quantifizierung des entzündungshemmenden und schwellungsvermindernden Effektes eines Medikamentes durchgeführt. Zusätzlich wurde noch die analgetische und antipyretische Wirkung gegen eine Kontrollgruppe getestet. Die Untersuchungen erfolgten mit dem Versuchspräparat Acemetacin. Die gewonnenen Werte wurden mit einer Placebogruppe verglichen.

2. ÖDEM-SCHMERZ (PATHOGENESE)

Den klinischen Untersuchungen seien einige grundlegende Ausführungen zur Pathophysiologie der postoperativen bzw. posttraumatischen Weichteilschwellung vorangestellt.

2.1. Ödem

Das generalisierte Ödem ist normalerweise Folge einer Störung des Wasserhaushaltes mit Vermehrung des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens über die physiologische Schwankungsbreite hinaus. Man unterscheidet drei Flüssigkeitsräume: den intrazellulären Flüssigkeitsraum, den extrazellulären - interstitiellen Flüssigkeitsraum und den extrazellulären - intravasalen Flüssigkeitsraum. Erhöht sich die Menge von Flüssigkeit im intrazellulären oder im extrazellulären - interstitiellen Flüssigkeitsraum, dann spricht man von einem Ödem. Man unterscheidet generalisierte und lokalisierte Ödeme. Bei den generalisierten Ödemen ist die Flüssigkeitsmenge in nahezu allen Gewebelokalisationen erhöht. Bei dem lokalisierten Ödem kommt es nur an umschriebener Stelle zu einer Flüssigkeitsvermehrung. Diese kann entweder im interstitiellen Raum, oder innerhalb der Zellen, also im intrazellulären Flüssigkeitsraum, auftreten. Die normale interstitielle Flüssigkeitsmenge resultiert aus der Differenz zwischen der wegen der Kapillardurchlässigkeit ausgetretenen Flüssigkeit und der rückresorbierten Flüssigkeit ins Gefäß. Der effektive Filtationsdruck und der kolloidosmotische Druck, sowie die hormonale Situation regeln ebenfalls die Entstehung interstitieller Flüssigkeit. Dieses Differenzvolumen wird über das Lymphgefäßsystem via Ductus thoracicus in das intravasale Flüssigkeitskompartiment rückgeführt. Wird die Kapazität dieses Systems überschritten, erfolgt eine Vergrößerung des Volumens im interstitiellen Raum und somit das lokale

bzw. generalisierte Ödem.

Auch das postoperative bzw. posttraumatische Ödem muß dem entzündlichen Ödem gleichgestellt werden, weil es die gleichen pathophysiologischen Vorgänge aufweist. RICKER (1924) faßte alle diese Vorgänge unter dem Begriff der entzündlichen Kreislaufstörung zusammen. Er gliederte diese Vorgänge in die Begriffe Prästase, Stase und Poststase auf. Die entzündliche Exudation tritt speziell während der Poststase auf. Sie wird durch eine Permeabilitätsänderung in Folge Verbreiterung der Basalmembran durch Quellung und Verdickung ausgelöst.

Eine Störung dieses Transportsystems kann auch durch eine Durchtrennung von Lymphbahnen im Zuge eines operativen Eingriffs erfolgen, so daß hierdurch ein Rückstau entsteht. Die im Laufe der Entzündung, bzw. reparativen Heilungsstadien ablaufenden Prozesse rufen unter anderem das lokale Ödem hervor, bei dem es sich um circumscripte Weichteilinfiltrate handeln. Nach LINDNER (1967) haben alle entzündlichen Ödeme, gleich welcher Ursache eines gemeinsam: eine Kapillarwandschädigung. MARCHAND (1901) stellte damals schon fest, daß das Auftreten eines entzündlichen Exsudates auf eine veränderte Beschaffenheit, sowie eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwandungen hinweist, da nur eine solche Durchlässigkeit den Austritt einer eiweißreichen gerinnbaren Flüssigkeit aus dem Gefäßinhalt erklärt.

2.2. Entstehungsbedingungen für lokalisierte Ödeme

Lokalisierte Ödeme treten immer dann auf, wenn entweder die Filtrationsmembran verändert ist, oder wenn sich die Interzellularsubstanz des Bindegewebes verändert hat. Als Filtrationsmembran ist die Kapillarwand, vor allem Endothelzellen und Basalmembran anzusehen.

Wird die Struktur der Kapillarwand verändert, kann es zu einem erhöhten Flüssigkeitsaustritt in den interstitiellen Raum kommen. Dies ist der Hauptmechanismus für die Entstehung des entzündlichen Ödems.

Die Flüssigkeitsvermehrung im Bindegewebe der Haut kann nicht entzündlicher und entzündlicher Natur sein. Durch die Flüssigkeitsvermehrung kommt es zu einer Auseinanderdrängung der kollagenen Fasern. Die vermehrt eingelagerte Flüssigkeit enthält auch Bluteiweißkörper. Ist in ihr viel Fibrin enthalten, kommt es immer zu einer reaktiven verstärkten Bindegewebsneubildung, wodurch eine Fibrose entstehen kann. Bei entzündlichen Ödemen im interstitiellen Bindegewebe treten auch Granulozyten und Makrophagen in der Ödemflüssigkeit zwischen den auseinandergedrängten Fasern auf. Die Flüssigkeitsvermehrung im Bindegewebe und die damit verbundene Strukturänderung des Gewebes haben immer eine Störung des extrazellulären Stofftransportes (Änderung der Transportbarriere) zur Folge. SANDRITTER (1974).

2.3. Lymphsystem

Unter Lymphe verstehen wir die Flüssigkeit, welche durch das Lymphgefäßsystem transportiert wird. Sie wird aus jener interstitiellen Flüssigkeit gebildet, welche aus den Blutkapillaren in die Interzellularräume austritt, jedoch nicht mehr rückresorbiert wird, sogenannte effektive Filtration nach STARLING (1895) und LANDIS (1930). Ein Ödem tritt erst dann auf, wenn das funktionelle Maximum der Lymphdrainage überschritten wird.

Der lymphatische Tonus unterliegt der neurovegetativen Regulation und kann durch Sympaticolytica und Sympathektomie vermindert werden. Adrenalin zeigt eine konstriktive Wirkung.

Der Lymphgefäßspasmus im akut entzündlichen Stadium verstärkt die Stase, und die zusätzliche entzündliche Lymphgefäßobstruktion im chronischen Stadium verhindert weiterhin eine gute Lymphdrainage.

Ein länger dauerndes Ödem kann zur Sklerose führen. Die proteinreiche Ödemflüssigkeit begünstigt die Entwicklung von Fibroblasten und die Bildung kollagener Fasern. Eine fibröse Organisation der infiltrierten Gewebe ist die Folge. Auch die Haut verdickt sich. Je proteinreicher das Ödem, umso rascher entsteht die Sklerose. So wirkt das entzündliche Ödem mit stark erhöhter Kapillarpermeabilität stark sklerogen.

Den sekundären Lymphödemen liegen erworbene Lymphangiopathien zugrunde.

Im akuten Stadium des Traumas tritt vorerst eine hauptsächlich durch Lymphgefäßspasmen bedingtes Ödem auf. (16). Es verschwindet rasch, falls die großen Lymphkanäle

intakt sind. Unterbrochene Lymphgefäße regenerieren in 10 - 20 Tagen, und das Ödem verschwindet. Störungen dieser Regeneration (Infektion, ausgedehnte Narbenschrumpfung bei großem Decollement, Bestrahlung oder bei Verbrennungen) begünstigen die Persistenz eines peripher gelegenen Ödems.

2.4. Biochemie

Die Biochemie der Entzündung ist die Molekularpathologie des Bindegewebes. Dazu gehören auch die Wundheilung und die Kallusbildung des frakturierten Knochens (7, 29). In ein Entzündungsgewebe sickern zunächst Plasmaproteine vom Typ der Glukoproteide ein, und die schnell sich vermehrenden Fibroblasten beginnen mit der Produktion saurer Glykosaminoglykane. In den ersten Tagen steigt der Hexosamingehalt auf das 2 - 4fache und bleibt bis zur Bildung kollagener Fibrillen auf dieser Höhe. In den ersten Wochen steigt auch der Gehalt an Hyaluronsäure an. Ihr starkes Wasserbindungsvermögen führt zur Quellung des Entzündungsgebietes. Der Gesamtkollagengehalt des Entzündungs- oder Wundgebietes steigt auf das 2 - 6fache der Norm. In den meisten Fällen wird das Kollagen nach Abklingen der Entzündung vollständig abgebaut. Die Glykosaminoglykane sind für die Wundheilung von Bedeutung. Anscheinend bereiten sie den Fibroblasten das Terrain und bahnen den Fibrillen den Weg (32).

2.5. Schmerz

Bei der traumatischen Schädigung des Gewebes durch den chirurgischen Eingriff kommt es einerseits zur Durchtrennung von peripheren sensiblen Nervenfasern, die schmerzauslösend wirken. Zum anderen kommt der Dauerreiz durch das sich ausbildende Ödem auf die sensiblen Rezeptoren. HASSLER (1966).

Ein weiterer Entstehungsmechanismus des postoperativen Schmerzes ist in der Wirkung von bakteriellen Toxinen sowie in der Übersäurung des Gewebes zu suchen.

Durch die erhöhte Freisetzung vasoaktiver Substanzen infolge lokaler Hypoxie und Zellzerfall kommt es zur Anhäufung von Acetylcholin, Histamin, Serotonin und der Plasmakinine, Kinin, Bradykinin und Kallidin. Für diese Stoffe ist bekannt, daß sie beim Übersteigen einer Schwellenkonzentration zur Sensibilisierung der Nociceptoren fähig sind. (ARMSTRONG 1964, KEELE 1968, SICUTERI 1967).

Beim Hautschmerz lassen sich grundsätzlich zwei Schmerzqualitäten deutlich von einander unterscheiden. Da ist einmal der helle Oberflächen- oder epikritische Schmerz, der von den obersten Hautschichten ausgeht, (bei einem Nadelstich, beim Kneifen einer dünnen Hautfalte, bei einer kurzdauernden oberflächlichen Verbrennung usw.). Diese Schmerzqualität ist gut lokalisierbar. Sie bleibt auf den Ort der Schmerzreizung beschränkt und endet fast immer unmittelbar nach dem Ende des Reizes. Sie ist nur wenig affektbetont und hat immer motorische Aktivität zur Folge, im Sinne von Abwehr- oder Fluchtbewegungen.

Dem steht der dumpfe Tiefenschmerz gegenüber (durch Quetschung einer dicken Hautfalte, durch stumpfen Schlag gegen einen Knochen, durch Druck auf Muskulatur, durch Kälteeinwirkung usw.). Dieser duale Charakter des Schmerzerlebnisses zeigt sich auch nach einem operativen Eingriff. HASSLER (1972).

Der protophatische Schmerz hat primär einen quälenden und unlustbetonten Charakter. Er ist räumlich nicht gut zu lokalisieren und tendiert zur Ausbreitung, zur Irradiation. Hier überdauert das Schmerzerlebnis immer beträcht-

lich das Ende des auslösenden Reizes. Die motorische Konsequenz dieses Schmerzerlebnisses ist eine ängstlich - schonende, kontrakturähnliche, protektive Immobilisierung oder Schonhaltung.

Die verschiedenen Schmerzqualitäten werden auch verschieden abgeleitet. Die protopathische Schmerzkomponente wird durch marklose C-Fasern mit niedriger Leitungsgeschwindigkeit, die epikritische Schmerzkomponente durch markhaltige A-d2-Fasern mit hoher Leitungsgeschwindigkeit vermittelt HASSLER (1966), MUMENTHALER (1965).

In der folgenden Untersuchung wurden diese beiden Schmerzqualitäten auch getestet: das eigentliche Operationstrauma äußert sich hauptsächlich im typischen protopathischen Tiefenschmerz, hier als Spontanschmerz bezeichnet. Der epikritische Schmerz wird ausgelöst durch manuellen Druck auf das Operationsgebiet, um hierbei die Druckempfindlichkeit bzw. den Schmerz bei aktiver Öffnungsbewegung zu testen.

Seit 1930 sind bestimmte Substanzen, die sogenannten Prostaglandine bekannt, die aus verschiedenen Organen isoliert wurden. FRIMMER (1971). Sie senken den arteriellen Tonus, sie vermindern im Blutkreislauf die Thrombozytenaggregation und spielen im Frühstadium der Entzündung eine wichtige Rolle. Gewebsschädigung, Infektion durch Bakterien oder Viren sind vergesellschaftet mit der Freisetzung von Prostaglandinen. Durch deren Wirkung wird die Permeabilität von Venolen und Kapillaren erhöht, der Austritt von Proteinen, Flüssigkeit sowie polymorphkernigen Granulozyten begünstigt und damit eine Anschwellung hervorgerufen. Die prostaglandinbedingte Vasodilatation tritt 20 Minuten nach Gewebsschädigung auf und kann auch durch Noradrenalin lange Zeit nicht durchbrochen werden. Indometacin, Azetylsalizylsäure und andere Ent-

zündungshemmstoffe, deren Wirkungsmechanismus bisher unbekannt war, hemmen die Synthese von Prostaglandinen.

Da Prostaglandine durch Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren eine wichtige Rolle bei der Schmerzentstehung spielen, lassen Wirkstoffe, die die Prostaglandinsynthese reduzieren nicht nur einen schwellungsvermindernden, sondern auch einen schmerzvermindernden Effekt vermuten. FRIMMER (1971).

Es gibt keinen physikalisch, chemisch oder biologisch definierten spezifischen Schmerzreiz. Gewisse Stoffe scheinen schon in minimalen Konzentrationen Schmerzen auszulösen. Histamin, die Plasmakinine, wie Bradykinin, das Kallidin und das Serotonin. Als auslösende Ursachen kennt man Entzündungen, Ischämie, mechanische Faktoren, Änderungen des pH-Wertes und des osmotischen Druckes DELANNY (1973).

3. DURCH ÖDEM UND SCHMERZ HERVORGERUFENE KOMPLIKATIONEN

Durch das enge Ineinandergreifen der pathophysiologischen Wirkungsmechanismen bei der Entstehung von Schmerz und Ödem zeigt sich eine gegenseitige Beeinflußung dieser beiden postoperativen Erscheinungen.

Obwohl die verstärkte zellreiche Flüssigkeitsansammlung im Bereich des geschädigten Gewebes Grundvoraussetzung für die Regeneration darstellt, bewirkt sie doch bei verstärktem Auftreten negative Folgen und einige Gefahren in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Bei Operationen an Zunge, Gaumen und Pharynxbereich können durch verstärktes Ödem lebensbedrohliche Situationen entstehen, indem die Atemwege verlegt werden.

Das Auftreten von Nahtdehiszenzen hat besonders verheerende Folgen im Bereich der Spaltchirurgie, bei plastischen Operationen, da Sekundärheilungen immer schlecht ästhetische und funktionelle Narben zur Folge haben. Bei Gewebstransplantation und Lappenplastiken muß mit der Gefahr von Gewebsnekrosen gerechnet werden, wenn durch das Ödem das Transplantat von der Unterlage abgehoben und somit seiner Ernährungsbasis beraubt wird.

Das zellreiche und eiweißreiche Ödem stellt außerdem mit der lokalen Überwärmung einen ausgezeichneten Nährboden für Bakterien und im Gefolge sich ausbreitender Infektionen dar.

Im Kieferbereich wäre noch die ausgeprägte Kieferklemme (Trismus) zu erwähnen, die zur Einschränkung der Kau- und Schluckfunktion führt und somit zur Behinderung von Atmung, Nahrungsaufnahme und Zahnpflege führt. Erschwerend kommt noch hinzu, daß die entstellenden Schwellungen im Gesichtsbereich mit starkem Spannungsschmerz bei den

meisten Patienten ein starkes subjektives Krankheitsgefühl hervorrufen, was die Patienten psychisch mehr belastet als Schwellungen an irgend einer anderen Körperstelle. SCHWENZER (1973).

4. ÖDEM UND SCHMERZPROPHYLAXE

Um nach einem operativen Eingriff eine per primam Heilung zu erreichen war es seit jeher das Bestreben, alle möglichen Risiken, so auch nach Möglichkeit die Ödementstehung auszuschalten. Um die Schwellungszustände in Grenzen zu halten, stehen im wesentlichen physikalische und medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Als erste Forderung für die Ödemprophylaxe steht das atraumatische Vorgehen bei der Operation durch subtile Operationstechnik, verfeinertes Instrumentarium, exakte Blutstillung und Drainage, sowie atraumatisches Nahtmaterial.

Weitere Maßnahmen:

1. Mechanische Maßnahmen
   a) Druckverbände
   b) Drucknähte über einem Polster aus Gaze, über Bleiplatten und Glasperlen.

2. Physikalische Maßnahmen
   a) Sekretableitung durch Unterdruck, durch Redondrainage (SCHMELZLE und ROLFFS 1972, SCHWENZER 1972).
   b) Feuchtkalte Verbände zur Druckentlastung bei gleichzeitiger Steigerung der Durchblutung und zur Verbesserung des Wärmeabflusses. SCHUCHARDT (1957).

3. Vasokonstriktorische Maßnahmen

a) Kälte, Anwendung prä- und intraoperativ zur Verminderung des Gewebsstoffwechsels und zur Vasokonstriktion von Kapillaren.
b) Applikation von direkt vasokonstriktorisch wirkenden Medikamenten in das Operationsgebiet (Adrenalin).
c) Operation unter kontrollierter Hypotension (BROCKMÜLLER und SCHWENZER 1973).

4. Medikamentöse Maßnahmen

Die komplexen pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung des postoperativen Ödems bieten ebenso viele verschiedene Möglichkeiten des Eingrifens durch verschiedenste pharmakologische Wirkstoffgruppen. Der Hauptangriffspunkt liegt in der Veränderung der Gefäßpermeabilität, indem die Gefäßmembran stabilisiert und das Kapillarendothel abgedichtet werden soll.

Obsolet ist die Verabreicherung von Traubenzuckerlösung oder Sorbitlösung zum Ausgleich des osmotischen Druckes durch SCHILLI und LENZ (1964).

Die Gefäßabdichtende Wirkung von CA-Ionen ist hinlänglich bekannt und wurde von WITTMANN (1957) zur Ödemprophylaxe verabreicht. Hier ist eine präoperative Verabreicherung unabdingbare Voraussetzung. Da Histamin bei der Ödementstehung ebenfalls eine nicht unwesentliche Rolle spielt, wurde von BLINDERMANN (1956), CRANIN (1964) und SZMYD (1956) Antihistaminika verabreicht, wobei sich diese Form

der Therapie auch nicht hat durchsetzen können.

Bei Hyaluronidase, Streptokinase und Streptodornase, Trypsin und Alphachymotrypsin handelt es sich um Enzyme mit proteolytischem und mukolytischem Charakter. Sie sollen die hexosaminhaltigen Polysacharide depolimerisieren und durch Auflockerung der Interzellularsubstanz die Resorption von Stoffen beschleunigen. HENKEL (1956), FLEUCHHAUS (1956), SCHUTTEE (1967), WACHS (1969). Bei Streptokinase und Streptodornase (Varidase(R)) steht die Auflösung von Fibrin durch Aktivierung von Fibronolysin im Vordergrund. GABKA (1963) und HAIDSIECK (1963). Bei all diesen Medikamenten muß darauf hingewiesen werden, daß der Gebrauch in der ambulanten Praxis nicht ungefährlich ist. SPIESSL und SCHWENZER (1964).

Glukocorticoide zeichnen sich durch Hemmung aller mesenchymalen Reaktionen aus und unterbinden somit auch wirksam die Ödementstehung. Da sie mit vielen gravierenden Nebenwirkungen behaftet sind, sind sie nur in sehr bedrohlichen Fällen indiziert. PHILIS (1960).

Einen festen Platz in der Ödemtherapie haben die Antirheumatika und Antipyretika aus der Gruppe der Pyrazolon- und Butazolidinderivate. Die pharmakologische Wirkung umfaßt Fiebersenkung, Schmerzlinderung und Entzündungshemmung. Über gute Wirkung dieser Medikamente in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie haben PFEIFFER (1960), WESTERHOLM (1961), AKSDAL (1963), HAHN und Mitarbeiter (1966), WITTMANN (1957), SPIESSL und SCHWENZER (1964), SCHWENZER (1968, 1972) und viele andere mehr berichtet. Die Kontraindikationen dieser Medikamente bei Herz- und Nierenerkrankungen, Magen- und Darmulcera sowie Leberschäden müssen beachtet werden. Etabilisiert haben sich in der Ödemtherapie ebenfalls Präparate auf der Basis von Roßkastanienextrakten mit dem Wirkstoff Aescin bzw.

Rutinderivate. Diese Substanzen zeichnen sich durch geringe Nebenwirkungen aus und normalisieren die erhöhte Kapillarpermeabilität und zeigen gewisse diuretische und spasmolytische Wirkung, die von GABKA (1971), HAHN und Mitarbeiter (1966), SZMYD (1956) und DIECKMANN (1973) beschrieben werden.

Ein Antiphlogistikum anderer Art ist das Benzydamin (Tantum(R)) dessen Prüfung durch SCHWENZER (1972) gute Ergebnisse mit geringen Nebenwirkungen zeigte. Im Gegensatz zu vielen anderen Antiphlogistika zeigt es keine zentrale analgetische Potenz, wie KLEINSCHRODT (1969) berichtet.

5. PHARMAKOLOGIE

5.1. Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika

Die Wirkstoffe dieses pharmakologischen Formenkreises besitzen in verschiedenem Ausmaß analgetische, antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften. Je nach Anwendungszweck steht die eine oder andere der Qualitäten im Vordergrund, die anderen Eigenschaften sind dann jeweils erwünschte Nebenwirkungen.

Für die analgetische Wirkung dieser Gruppe wird folgender analgetischer Wirkungsmechanismus wahrscheinlich gemacht: KUSCHINSKY (1974). Die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren auf entsprechende Reize, wird durch endogene Prostaglandine, die selbst keine schmerzauslösende Eigenschaften besitzen, erhöht. Durch die Analgetika wird die Synthese der Prostaglandine im Gewebe gehemmt, die bei Entzündung oder Trauma erhöht ist. Dadurch wird die Erregbarkeit der Schmerzrezeptoren wieder normalisiert. Dieser Typ der analgetischen Wirkung ist also völlig in der Peripherie lokalisiert. Bei der Auflösung von Entzündungserscheinungen spielen Prostaglandine eine dominierende Rolle. Es ist daher verständlich, daß eine Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die genannten Substanzen, die gleichzeitig vorhandene antiphlogistische (antirheumatische) Wirkung erklärt.

Die aus Mikroorganismen frei werdenden pyretisch wirkenden Stoffe stimulieren das Wärmezentrum durch lokal freigesetzte Prostaglandine. Die oben erwähnten Analgetika hemmen auch an dieser Stelle die Prostaglandinsynthese und wirken dadurch antipyretisch, während sie die normale Körpertemperatur oder eine Hyperthermie nicht beeinflussen.

Die in der Therapie eingeführten Substanzen gehören verschiedenen Gruppen an: Derivate des Pyrazol, des Indol, der Salizylsäure und des p-Aminophenol.

Chemisch gehört Acemetacin als Essigsäureester des Indometacin als Indolderivat in die Gruppe der Indole. Das aus der Literatur weitgehend bekannte Indometacin (Handelsname Aumono(R) oder Indocid(R)) wirkt vorwiegend antiphlogistisch und wird deshalb bei akuter und chronischer Polyarthritis und anderen chronischen rheumatischen Erkrankungen verwendet. Beim akuten Gichtanfall ist es ebenso wirksam wie Phenylbutazon. Als Nebenwirkungen werden beschrieben: Magendarmstörungen, evtl. Ulcera, Ödeme, Leberschädigungen, Bronchialasthma, ferner Störungen des Sensoriums, Sehstörungen und andere. Außerdem muß man auf die Interferenz mit Dicumarolen und oralen Antidiabetika hinweisen, ein Charakteristikum der gesamten chemischen Stoffgruppe. KUSCHINSKY (1974).

5.2. Pharmakologie von Acemetacin

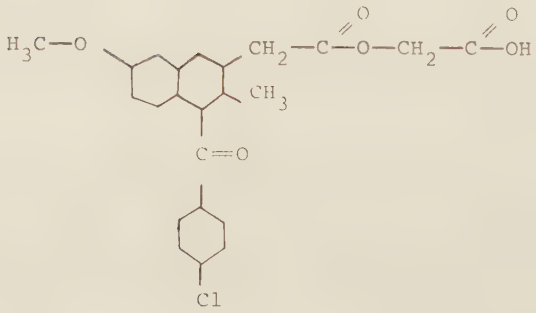
Bei der Suche nach neuen antiphlogistisch, antirheumatisch und antipyretisch wirkenden Substanzen, wurden unter anderem auch Substanzen synthetisiert, die einen oder mehrere der verschiedenen Entzündungsmediatoren hemmen. Auf diese Weise wurde abgeleitet vom Serotonin, das Indometacin gefunden.

Indometacin besitzt zwar selbst keine Antiserotoninwirkung mehr, doch gehört es zu den antiphlogistisch und antirheumatisch am stärksten wirkenden Pharmaka, die in die symptomatische Therapie rheumatischer Erkrankungen Eingang gefunden haben.

Bei der Anwendung von Indometacin zeigte sich allerdings bald, daß es zahlreiche Nebenwirkungen auslöste. So beschrieb SOLNICA (1971) neurosensible Störungen, wie Kopfschmerzen, Schwindel- und Konzentrationsschwierigkeiten. Außerdem traten in gehäuftem Maße Verdauungsbeschwerden und Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe, sowie schwere Fälle mit Darmbluten und Magenulcera auf. MORANDI et al. (1971) gaben an, daß die Therapie mit Indometacin nahezu bei jedem 10. Patienten wegen den auftretenden Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte. Aus diesem Grunde setzte man die Suche nach neuen entzündungshemmenden Wirkstoffen vom Indometacintyp fort. So wurde bei der experimentellen Prüfung einer Reihe von Indolderivaten-Acemetacin -, das zu testende Medikament, gefunden. Es gehört einer ähnlichen Körperklasse an und soll bei gleich starker oder stärkerer antiphlogistischer Wirkung mit weniger schweren Nebenwirkungen behaftet sein.

1. Chemie

Bei der getesteten Verbindung handelt es sich um eine Verbindung mit folgender Strukturformel:



Chemische Bezeichnung

/ 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetox_7-essigsäure.

Der generic name ist Acemetacin - (hausinterne Kurzbezeichnung: TVX 1322).

Der Handelsname ist Rantudil$^{(R)}$

Summenformel: $C_{21}H_{18}ClNO_6$

Molgewicht: 415, 84

Schmelzpunkt: 148 - 149°C

2. Analgetische Wirkung

An Mäusen wurde nach oraler Anwendung von 200 mg Acemetacin pro kg im Hotplate-Test versucht, die Schmerzschwelle der Versuchstiere zu beeinflußen. Da es mit dieser hohen Dosis nicht gelang, die Wärmereizreaktion der Versuchstiere zu beeinflußen, wurden weitere Dosen nicht untersucht. Acemetacin besitzt demnach in diesem Test keine zentrale analgetische Wirkung. Auch Indometacin erwies sich in diesem Test als unwirksam. (Forschungslab. der Troponwerke 1979), VINEGAR (1969).

3. Antipyretische Wirkung

Bei der Beschreibung der pharmakologischen Eigenschaften von Indometacin wurde von WINTER und Mitarbeiter (1963) auch über eine antipyretische Wirkung berichtet. Diese war dosisabhängig stärker als die von Phenylbutazon bzw. Aminopyrin.

4. Eiweißbindung von Acemetacin

Die nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimittel zeichnen sich durchweg durch ihre hohe Proteinbindung aus McQUEEN (1973). Je nach Acemetacin- bzw. Proteinkonzentration beträgt die Proteinbindung zwischen 81,5 und 93,7 %. Vergleicht man die Bindung des Acemetacins an Humanalbumin mit der des Indometacins, so ist der Anteil ungebundener Substanz, welcher die pharmakologische Aktivität entfalten kann, bei Acemetacin höher als bei Indometacin. Der Anteil freier Substanz liegt ca. 60 % über der des Indometacins. HVIDBERG (1972).

5. Metabolismus - Pharmakokinetik beim Menschen

Die relative Bioverfügbarkeit liegt auf Grund der Blutspiegelvergleiche bei ca. 80 % bezogen auf Indometacin (=100 %).

Die Resorptionshalbwertszeit wird mit $t_{1/2}$ = 0,48 h angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ = 1,17 h für Acemetacin liegt deutlich unter der für Indometacin ($t_{1/2}$ = 2,27 h), was in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten steht. SOLNIKA (1971).

Maximale Blutspiegel von Acemetacin werden nach durchschnittlich 2 Stunden erreicht.

6. Elimination

Wie Indometacin wird auch Acemetacin zu ca. 11 % renal eliminiert und zwar als Ausscheidungsprodukt ohne Verlust der Clykolsäureestergruppe. HUCKER (1966). Freies und konjugiertes Acemetacin hat in den ersten 4 Stunden seine maximale renale Ausscheidung.

Überwiegend wird aber Acemetacin sowie Indometacin biliär eliminiert, sowohl in freier als auch in konjugierter Form, was in den Faeces nachzuweisen ist. YESAIR (1970).

6. EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT ACEMETACIN

Die geschilderten Probleme bei der Erstellung reproduzierbarer Ergebnisse veranlaßten uns das Präparat Acemtacin (Rantudil$^{(R)}$), welches bereits in verschiedenen anderen Fachgebieten mit deutlich antirheumatischem und antiphlogistischem, sowie mässig analgetischem Erfolg eingesetzt wurde, speziell in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nach einem speziellen Meßplan auszutesten.

6.1. Fragestellungen

1. Welche Größenordnung der antiödematösen Potenz läßt sich in einem Doppelblindversuch an einem randomisierten Patientenkollektiv mit Acemetacin gegen ein Plazebo nach kieferchirurgischen Eingriffen erreichen?

2. Wird die regelmässig nach operativer Weisheitszahnentfernung zu beobachtende Kieferklemme (Trismus) positiv durch Acemetacin beeinflußt und evtl. schneller eine Normalisierung erreicht?

3. Wie verhalten sich die Schmerzparameter Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerz unter der Therapie?

4. Läßt sich die Analgetikumzusatzmedikation reduzieren?

5. Werden Auswirkungen auf die Körpertemperatur beobachtet?

6. Wird die lokale Wundheilung durch die Acemetacintherapie beeinflußt?

7. Werden Nebenwirkungen beobachtet, die evtl. zu einer Einschränkung des Anwendungsbereiches führen?

8. Wie verhält sich das subjektive Arzturteil beim Doppelblindversuch zu den objektiven Meßdaten?

6.2. Methodik

Wir führten die Erprobung von Rantudil(R) im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mit einer klinisch kontrollierten Studie an 40 Patienten durch. Bis auf wenige Ausnahmen wurden immer alle vier Weisheitszähne unter stationären Bedingungen in einer Sitzung entfernt.

Das Patientenkollektiv war randomisiert, d.h. streng nach der statistischen Zufälligkeit wurde 20 Patienten der Wirkstoff Rantudil(R) und 20 Patienten ein Plazebo verabreicht. Prinzipiell bekamen die Patienten keine Grundmedikation. Antibiotische Abdeckung mit Sobelin(R) 3X600 mg pro/die war die Ausnahme und wurde extra aufgezeigt, ebenso erfolgte die zusätzliche Gabe von Schmerzmitteln nur auf ausdrückliches Verlangen von seiten des Patienten. Systematisch wurde bei jedem Patienten mit feuchtkalten Umschlägen gekühlt.

Die Rantudilmedikation begann prinzipiell mit einer Gabe abends präoperativ.

6.3. Meßtechnik

Zur Beurteilung und Objektivierung des Ausmasses der aufgetretenen Ödeme bzw. deren Rückgang, wurde eine Meßmethode verwandt, die bereits von CRANIN (1964), SOWRAY (1961) und GABKA (1971) sowie DIECKMANN (1973) benutzt wurde. Zur Messung dienten anatomische Fixpunkte im Gesichtsbereich, die leicht zu reproduzieren waren. Zur Verbesserung der Meßgenauigkeit wurden diese Punkte zusätzlich mit Hauttinte gekennzeichnet, und mit flüssigem Sprühverband gesichert.

Andere Meßmethoden, z.B. Hautfaltenmessungen mit Tastzirkel oder die stereofotogrammetrische Meßmethode nach BJÖRN, HJELMSTRÖM und LUNDQUIST (1954), die Ödemmessung an der Wange mit dem Piezometer von OVERHEU (1968) oder die Röntgendarstellung des Gesichts erschienen uns relativ kompliziert, zeitlich und apparativ sehr aufwendig und außerdem kostspielig und für den Patienten sehr belastend. Wir sind der Auffassung, daß die einfache Meßtechnik an den gekennzeichneten Punkten, durch immer die gleiche Person, zur gleichen Tageszeit, relativ wenig Fehlermöglichkeiten aufweist. Es wurden vor und nach den operativen Eingriffen je 9 Messungen mit einem Faden durchgeführt, dessen Länge auf ein Lineal übertragen wurde.

Durch diese Messung konnte das gesamte Gesicht und somit auch die Schwellung in den verschiedenen Richtungen erfaßt werden, sowie eine Verlagerung des Ödems der Schwerkraft folgend von mehr cranial nach caudal, je nach dem ob sich der Patient postoperativ mehr im Bett in der horizontalen Lage oder mehr in aufrechter Haltung befindet.

Die erste Messung erfolgte am präoperativen Tag abends, sowie am ersten, zweiten, dritten und vierten postoperativen Tag um die Zu- bzw. Abnahme sowie auch eine Verlagerung des Ödems genau beurteilen zu können. Der Faden wurde jeweils drucklos in einer Geraden von Punkt zu Punkt gelegt, immer ausgehend von der Tragusspitze der entsprechenden Seite. Gemessen wurde täglich immer abends gegen 18.00 Uhr, so daß zwischen zwei Messungen ein Abstand von 24 Stunden lag. Die Messung wurde jeweils durch die gleiche Person durchgeführt. Die Messungen wurden täglich in einen für jeden Patienten speziell angefertigten Prüfbogen eingetragen. Zusätzlich wurde jeden Tag die Schneidekantendistanz mit einem Tastzirkel abgenommen und registriert, da nach SOWRAY (1961) die Kieferklemme (Trismus) die Folge einer Entzündung die Reaktion auf einen Schmerzreiz

im Zahn-, Mund- und Kieferbereich darstellt. So läßt sich die aufgetretene Kieferklemme zu einem aufgetretenen Ödem in Beziehung setzen und folglich als Maßstab für die Wirksamkeit eines antiphlogistisch wirkenden Medikamentes heranziehen. Zusätzlich bekam der Patient eine Schmerzskala bei der er täglich seine subjektiv aufgetretenen Schmerzen geometrisch einzutragen hatte. Er konnte auswählen im Bereich zwischen keine Schmerzen O und überaus starke Schmerzen 10.

An dieser Stelle muß besonders betont werden, daß alle Patienten, die in diesem Zeitraum zur stationären Behandlung kamen nach dem oben beschriebenen Schema behandelt wurden. Registriert wurden jedoch nur solche Patienten, bei denen präoperativ keine Schwellung im Mittel- und Untergesicht vorlagen. Es wurden auch keine Messungen bei Patienten vorgenommen, bei denen zur Zeit der Operation entzündliche Veränderungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich bestanden.

Für die Dokumentation der Meßdaten wurden die folgende Prüfbogen benutzt.

Befundbogen Seite - 1 -

Random-Nr.:

Acemetacin (TV 1322) vorgesehenes Warenzeichen Rantudil® (KF-Nr. 127)

Stempel des Arztes:

Initialen des Patienten: ☐☐ Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐

Geburtsdatum: ☐☐ ☐☐ ☐☐ Größe (cm): ☐☐☐ Gewicht (kg): ☐☐

Diagnose (Art und Lokalisation der Operation): Weisheitszahnextraktion: 8

.....

.....

.....

Begleiterkrankungen: ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche: .....

.....

.....

Bekannte Arzneimittelunverträglichkeiten: ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche(s) Arzneimittel und was für Beschwerden:

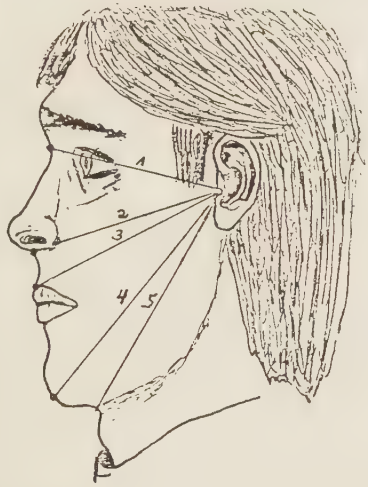
.....

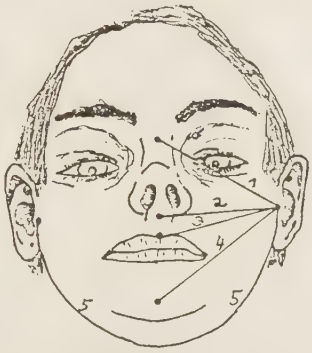
.....

.....

Befundbogen Seite - 2 -

	Initialen des Patienten	Random-Nr.





MESOTRDKEN

1 Tragus-Nasion
2 Tragus-Subnasion
3 Tragus-Labrale sup.
4 Tragus-Pogonium
*5 Tragus-Tragus

Ödembewertung:

Gesichtsmaße in cm:

	RECHTS							LINKS						
	Op. tag +	postoperativ						Op. tag +	postoperativ					
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
1														
2														
3														
4														
5														

Schneidekantendistanz (SKD) in cm:

Op. tag+	postoperativ					
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag

Befundbogen Seite - 3 -

	Initialen des Patienten ☐☐							Random-Nr.
Behandlungstage	Operationstag präoperativ	Tage postoperativ 1.	2.	3.	4.	5.	6.	
D a t u m:								
Körpertemperatur morgens Uhrzeit: (°C)								
Körpertemperatur abends Uhrzeit: (°C)								
Spontanschmerz *								
Bewegungsschmerz *								
Druckschmerz *								
Schmerzskala der Patienten								
zusätzl. benötig. Analgetikum mg Novalgin® pro die								
Nebenwirkungen * wenn ja, bitte spezifizieren welche:								

Zusatzmedikation:

Die Wundheilung wird durch das Prüfpräparat

beschleunigt ☐ verzögert ☐ nicht beeinflußt ☐

Wunde p.p.verheilt ☐

p.s.verheilt ☐

Therapeutischer Erfolg des Prüfpräparates

kein Erfolg ☐ guter Erfolg ☐

mäßiger Erfolg ☐ sehr guter Erfolg ☐

Bemerkungen:

Datum: Unterschrift des Prüfarztes:

6.4. Prüfbedingungen

1. Patientengut und Art der Operation

Durchgeführt wurde die Studie an einem randomisierten Kollektiv von 40 Patienten, die sich in der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie unter stationären Bedingungen einer operativen Entfernung eines retinierten oder verlagerten Weisheitszahnes unterzogen haben.

2. Einschlußkriterien

An der Studie sollen männliche und weibliche Patienten teilnehmen, bei denen eine analgetisch - antiphlogistische Behandlung prä- und postoperativ angezeigt erschien.

3. Ausschlußkriterien

Von der Prüfung sind auszuschließen: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Schwangere, Patienten mit renalen oder hepatischen Funktionsstörungen, Patienten mit floridem Ulcus, Patienten, die in den vergangenen 3 Monaten Antimalariamittel, Immunsupressiva, D-Penicillin oder Goldpräparate erhalten haben, sowie Patienten, die in der vergangenen 4 Wochen mit Corticosteroiden behandelt worden waren.

4. Zweitmedikation während der Prüfung

Während der Prüfung dürfen keine Medikamente gegeben werden, die folgenden Gruppen angehören: andere Antiphlogistika und Analgetika als das Prüfpräparat (Ausnahme siehe unten), Spasmolytika, Antipyretika, Antimalariamittel, Goldpräparate, Immunsupressiva, Corticosteroide, Penicillamin. Psychopharmaka und Schlafmittel

und ähnliche sollen, soweit vertretbar, ebenfalls vermieden werden. Medikamente zur notwendigen Behandlung von Begleiterkrankungen, z.B. Cardiotonika, Antihypertonika, blutzuckersenkende Mittel und andere, können weiter verabreicht werden. Jede Zusatzmedikation ist nach Art und Dosis zu protokollieren. Falls zusätzlich Analgetika benötigt werden, kann Novalgin(R) gegeben werden. Die Tagesdosis ist zu protokollieren.

5. Prüfdauer 5 Tage

6. Dosis und Applikation

Es stehen Kapseln zu 60 mg Acemetacin bzw. Plazebo zur Verfügung. Kapseln und Verpackung beider Zubereitungen sind äußerlich nicht von einander zu unterscheiden. Die Dosierung soll 3 mal täglich eine Kapsel betragen. Die Kapseln sind zu den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen.

7. Zuteilung der Patienten

Die Zuordnung der Patienten zu den fortlaufenden Nummern (Randomnummern) der Prüfungsunterlagen und Medikamentenpackung soll in der zeitlichen Reihenfolge stattfinden, in der sie in die klinische Prüfung aufgenommen werden. Die Zuteilung von Verum und Plazebo zu den fortlaufenden Nummern ist streng zufällig durch Randomisieren festgelegt worden: je 20 Patienten erhalten Acemetacin (Verum) bzw. Plazebo. Diese Zuordnung ist dem Prüfarzt und Patienten bekannt.

8. Untersuchung und Protokollierung

Die Studie beginnt am Tage vor der Operation mit einer Aufnahmeuntersuchung, in der der Befund vor Beginn der Behandlung entsprechend den beigefügten Protokollbogen erhoben wird. Unmittelbar danach soll die Behandlung mit dem Prüfpräparat einsetzen (= 1. Tag). An jedem der folgenden Tagen werden die Patienten hinsichtlich der unteren aufgeführten Prüfkriterien untersucht. Die ärztliche Untersuchungen erfolgten immer zur gleichen Tageszeit.

9. Prüfkriterien

Für jeden Tag sind der Ausprägungsgrad von Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerz sowie von Nebenwirkungen durch Ziffern anzugeben.

0 = Prüfkriterium nicht vorhanden
1 = leicht
2 = mittelstark
3 = sehr stark

Für die Ödembewertung werden täglich
a) die Meßstrecken im Gesicht vom Tragus durchgehend in Zentimeter erfaßt.
b) sowie die Schneidekantendistanz (SKD) in Millimeter festgelegt.

Jeder Patient erhält zusätzlich ein Formularblatt, indem er für jeden Tag die Stärke seiner Schmerzen auf einer nicht unterteilten Analogskala markieren soll. Darüber hinaus ist morgens und abends die Körpertemperatur rectal zu bestimmen.

7. ERGEBNISSE

Für die Auswertung konnten nur 39 Patienten berücksichtigt werden, da ein Patient aus der Plazebogruppe wegen eines Erythems am 1. postoperativen Tag vorzeitig aus der Studie ausscheiden mußte.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist aus den Tabellen 1 - 3 zu ersehen.

Tab. 1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

	Insgesamt	Männlich	Weiblich
N	39	15	24
Minimum	12	14	12
Maximum	47	42	47
Median	21,0	24,0	20,5
Arithm. Mittel	23,8	24,4	23,4
Standartabw.	8,1	8,3	8,2

Tab. 2: Altersverteilung der Acemetacingruppe

	Insgesamt	Männlich	Weiblich
N	20	8	12
Minimum	12	16	12
Maximum	47	38	47
Median	20,5	20,0	21,0
Arithm. Mittel	24,0	23,0	24,7
Standartabw.	8,8	7,5	9,9

Tab. 3: Altersverteilung der Plazebogruppe

	Insgesamt	Männlich	Weiblich
N	19	7	12
Minimum	14	14	15
Maximum	42	42	34
Median	22,0	24,0	20,5
Arithm. Mittel	23,5	26,0	22,1
Standartabw.	7,5	9,4	6,2

7.2. Gesichtsödem

Die Meßwerte der verschiedenen Gesichtsregionen wurden für jeden einzelnen Patienten in Abhängigkeit der Untersuchungszeitpunkte aufsummiert. Mit diesen Summenwerten wurde anschließend eine Varianzanalyse (split plot design) durchgeführt. Ferner wurde der zeitliche Verlauf mit den errechneten Mittelwerten graphisch dargestellt. Aus der Varianzaufspaltung ist ersichtlich, daß die Wechselwirkung Behandlung mal Zeit hoch signifikant ist ($p<0{,}001$), d.h. Nichtparallelität der beiden Zeitverläufe ersichtlich aus der Abb. 1, wobei auf der Ordinate die Meßstrecke des Ödems gegen die Zeit abgetragen wurde.

Bereits am 1. postoperativen Tag zeigte sich eine deutlich stärkere Anschwellung in der Plazebogruppe, eine wesentlich stärkere Zunahme bis zum 2. postoperativen Tag. Am 3. bzw. 4. postoperativen Tag verhalten sich die Ödemmeßzahlen nahezu wie 1:2, d.h. bei der Acemetacingruppe besteht ein um ca. 50 % geringeres Ödemvolumen, wie in der Plazebogruppe. Diese Werten decken sich weitgehend mit den Untersuchungsergebnissen von DIECKMANN (1973) bei einer Untersuchung über die Ödembeeinflußung mit einer Cumarin-Rutinkombination (Venalot$^{(R)}$).

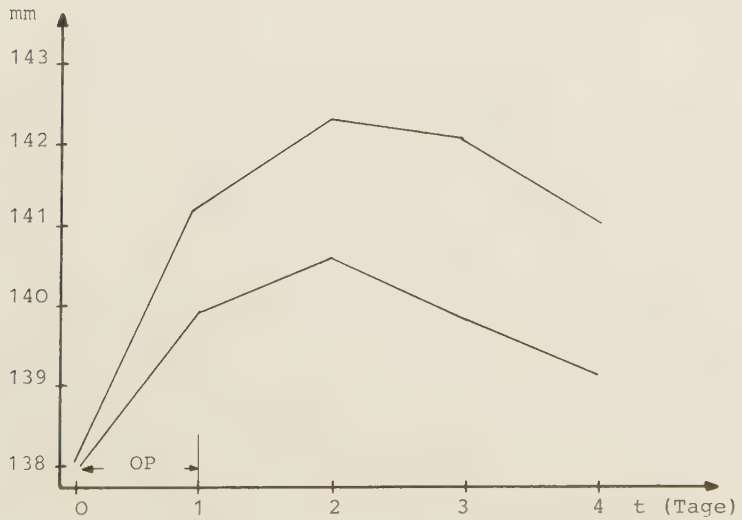
Insgesamt zeigt sich eine geringere Ausprägung des Ödems sowie eine schnellere Abklingquote.

Tab. 4: Mittelwerte der Ödemmeßstrecken

Gruppe	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	Total
1	138,13	139,96	140,62	139,82	139,07	139,52
2	138,21	141,09	142,31	142,09	141,01	140,94

Gruppe 1: Acemetacin
Gruppe 2: Plazebo
T_1 ≙ Ausgangswert (präoperativ)
T_2 ≙ 1. postoperativer Tag
T_3 ≙ 2. postoperativer Tag
T_4 ≙ 3. postoperativer Tag
T_5 ≙ 4. postoperativer Tag

Abb. 1: Ödemstrecken in mm gegen die Zeit
A = Acemetacin
P = Plazebo



7.3. Schneidekantendistanz

Diese Meßwerte (in Millimetern) wurden ebenfalls varianzanalytisch (split plot design) ausgewertet und die Mittelwerte als Zeitwirkungskurven gezeichnet. Die Varianzanalyse ergibt ebenfalls eine hoch signifikante Wechselwirkung (p-0,001) zwischen der Behandlung und der Zeit in Abb. 2. Mit der Mittelwertaufzeichnung der Millimeterdistanz gegen die Zeit zeigt sich unter Acemetacinbehandlung eine größere Schneidekantendistanz bereits nach der Operation. Die Normalisierung erfolgt wesentlich schneller als unter Plazebobehandlung, ersichtlich am nicht parallelen Verlauf der beiden Normalisierungskurven.

Tab. 5: Mittelwerte der Schneidekantendistanz

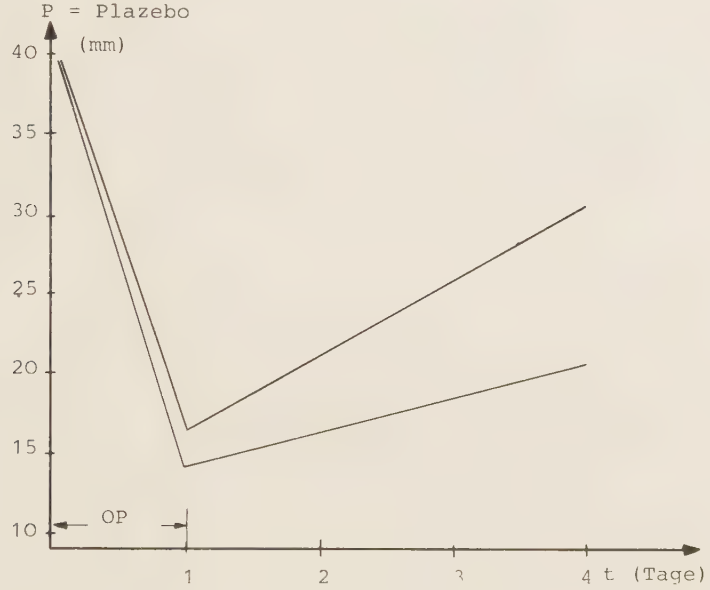
Gruppe	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	Total
1	39,39	16,00	20,44	25,66	29,88	26,27
2	39,00	13,70	16,11	18,41	21,17	21,68

Gruppe 1: Acemetacin
Gruppe 2: Plazebo

Abb. 2: Schneidekantendistanz

A = Acemetacin

P = Plazebo



7.4. Körpertemperatur

Gemessen wurde die Körpertemperatur, wie im stationären Bereich üblich, morgens und abends zur gleichen Zeit, jeweils rectal. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer 3faktoriellen Varianzanalyse. Die zeitlichen Veränderungen wurden graphisch dargestellt. Siehe Abb. 3.

Die varianzanalytische Auswertung ergab auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen der Acemetacin- und der Plazebogruppe. Die Meßwerte lagen zu jedem Zeitpunkt während des Untersuchungszeitraums unterhalb denen der Plazebogruppe.

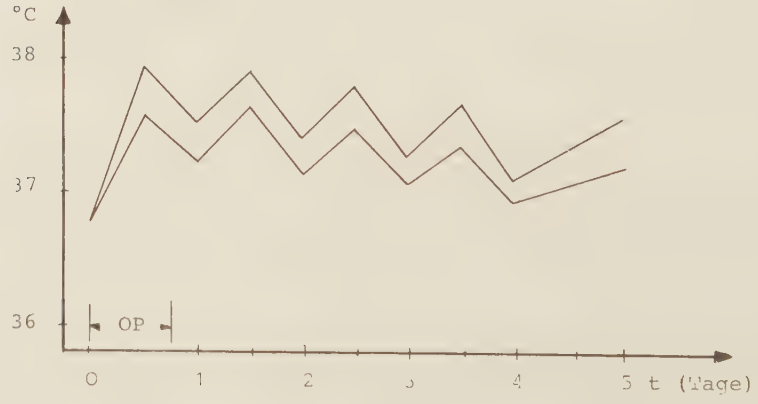
Tab. 4: Körpertemperatur - Mittelwerte

Zeit / Gruppe	1. Tag m	1. Tag a	2. Tag m	2. Tag a	3. Tag m	3. Tag a
Acemetacin	36,78	36,65	37,20	37,63	37,15	37,48
Plazebo	36,76	37,99	37,53	37,95	37,43	37,88

Zeit / Gruppe	4. Tag m	4. Tag a	5. Tag m	5. Tag a	Total
Acemetacin	37,01	37,37	36,97	37,27	37,25
Plazebo	37,31	37,70	37,09	37,48	37,51

m ≙ morgens
a ≙ abends

Abb. 3: Körpertemperatur
A = Acemetacin
P = Plazebo



7.5. Schmerzparameter

Für Spontan-, Bewegungs- und Druckschmerz wurden die Veränderungen vom zweiten zum letzten Behandlungstag in Form von Häufigkeiten ermittelt und in Kontingenztabellen zusammengestellt. Aus diesen Kontigenztabellen wurde dann der Remissions-, Besserungs- und Versagerquotient ermittelt. Die statistischen Vergleiche erfolgten mit dem exakten Fisher-Test.

1. Spontanschmerz

   Am 1. postoperativen Tag war die Ausprägung des Spontanschmerzes in der Acemetacingruppe geringer als in der Plazebogruppe. Der Remissionsquotient betrug unter Acemetacinbehandlung 100 %, während der Anteil in der Plazebogruppe nur 93 % war. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Tab. 6: Spontanschmerz

Symptom: / Behandlung:	beseitigt	gebessert	Summe:
Acemetacin	12	0	12
Plazebo	13	1	14
Summe	25	1	26
Exakter FISHER-Test: p = 107,69 % (nicht signifikant!)			

Tab. 7: Behandlung mit Acemetacin
Verlauf des Symptoms Spontanschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung

E / A	0	1	2	3	
0	8	0	0	0	8
1	7	0	0	0	7
2	4	0	0	0	4
3	1	0	0	0	1
	20	0	0	0	20

A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

Patienten insgesamt	20	
Symptom zu Beginn vorhanden	12	
Symptom beseitigt	12	= 100,00 %
Symptom gebessert	0	= 0,00 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	0	= 0,00 %
Symptom zu Beginn nicht vorhanden	8	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

Tab. 8: Behandlung mit Plazebo
Verlauf des Symptoms Spontanschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung
A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

A \ E	0	1	2	3	
0	5	0	0	0	5
1	3	0	0	0	3
2	8	1	0	0	9
3	2	0	0	0	2
	18	1	0	0	19

Patienten insgesamt	19	
Symptom zu Beginn vorhanden	14	
Symptom beseitigt	13	= 92,86 %
Symptom gebessert	1	= 7,14 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	0	= 0,00 %
Symptom zu Beginn nicht vorhanden	5	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

2. Bewegungsschmerz

Die Veränderungen während der 4 - 6tägigen Behandlungsperiode sind aus den Tabellen 9, 10 und 11 ersichtlich. In der Acemetacingruppe tritt signifikant häufiger Symptomfreiheit auf als in der Plazebogruppe.

Tab. 9: Bewegungsschmerz

Symptom: / Behandlung:	beseitigt	gebessert	unverändert	Summe:
Acemetacin	18	1	1	20
Plazebo	11	7	1	19
Summe:	29	8	2	29

$2\hat{I} = 6,743$ *; Kritische Prüfgröße: $\text{Chiquadrat}_{0,05;2} = 5,991$

Tab. 10: Behandlung mit Acemetacin
Verlauf des Symptoms Bewegungsschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung

E / A	0	1	2	3	
0	0	0	0	0	0
1	10	1	0	0	11
2	8	1	0	0	9
3	0	0	0	0	0
	18	2	0	0	20

A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

Patienten insgesamt	20	
Symptom zu Beginn vorhanden	20	
Symptom beseitigt	18	= 90,00 %
Symptom gebessert	1	= 5,00 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	1	= 5,00 %
Symptom zu Beginn nicht vorhanden	0	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

Tab. 11: Behandlung mit Plazebo
Verlauf des Symptoms Bewegungsschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung

E / A	0	1	2	3	
0	0	0	0	0	0
1	5	1	0	0	6
2	4	4	0	0	8
3	2	2	1	0	5
	11	7	1	0	19

A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

Patienten insgesamt	19	
Symptom zu Beginn vorhanden	19	
Symptom beseitigt	11	= 57,89 %
Symptom gebessert	7	= 36,84 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	1	= 5,26 %
Symptom zu Beginn nicht vorhanden	0	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

3. Druckschmerz

Auch hier zeigte Acemetacin eine bessere therapeutische Wirkung hinsichtlich des Remissionsquotienten. Die Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant.

Tab. 12: Druckschmerz

Symptom: / Behandlung:	beseitigt	gebessert	unverändert	Summe:
Acemetacin	10	7	2	19
Plazebo	2	17	0	19
Summe:	12	24	2	38

$2\hat{I} = 11{,}891$ **; Kritische Prüfgröße: $\text{Chiquadrat}_{0,01;2} = 9{,}210$

Tab. 13: Behandlung mit Acemetacin
Verlauf des Symptoms Druckschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung

E / A	0	1	2	3	
0	1	0	0	0	1
1	2	2	0	0	4
2	8	6	0	0	14
3	0	1	0	0	1
	11	9	0	0	20

A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

Patienten insgesamt	20	
Symptom zu Beginn vorhanden	19	
Symptom beseitigt	10	= 52,63 %
Symptom gebessert	7	= 36,84 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	2	= 10,53 %
Symptom zum Beginn nicht vorhanden	1	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

Tab. 14: Behandlung mit Plazebo
Verlauf des Symptoms Druckschmerz
2. Untersuchung - Letzte Untersuchung

E / A	0	1	2	3	
0	0	0	0	0	0
1	2	0	0	0	2
2	0	10	0	0	10
3	0	7	0	0	7
	2	17	0	0	19

A ≙ Anfangsbefund
E ≙ Endbefund

Patienten insgesamt	19	
Symptom zu Beginn vorhanden	19	
Symptom beseitigt	2	= 10,53 %
Symptom gebessert	17	= 89,47 %
Symptom verstärkt	0	= 0,00 %
Symptom unverändert	0	= 0,00 %
Symptom zu Beginn nicht vorhanden	0	
Symptom neu aufgetreten	0	= 0,00 %

7.6. Analgetikum - Zusatzmedikation

In jeder Behandlungsgruppe wurden die Patienten ermittelt, die während der Behandlungsperiode zusätzlich mindestens einmal Analgetikum erhielten.

Die Häufigkeiten wurden mit dem exakten Fisher-Test auf Signifikanz getestet. Aus Tab. 15 sind die Häufigkeiten der Patienten zu ersehen, die noch zusätzlich ein Analgetikum benötigen. Unter Acemetacinbehandlung betrug die Quote 2 von 18 Patienten. In der Plazebogruppe mußten 9 von 17 Patienten zusätzlich mit einem Analgetikum behandelt werden. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Tab. 15: Zusätzliche Analgetikum-Medikation

Analgetikum / Behandlung	ja	nein	Summe
Acemetacin	2	18	20
Plazebo	9	10	19
Summe	9	28	39
Exakter FISHER-Test: p = 2.32 % (signifikant!)			

7.7. Arzturteil

Die Häufigkeiten der vierstufigen Schätzskala werden für jede Behandlungsgruppe ermittelt und mit der Informationsstatistik auf Signifikanz geprüft. Bei allen Testungen wurde die Signifikanzschranke auf 5 % festgesetzt. Die Beurteilung des therapeutischen Erfolges durch den Prüfarzt zeigt Tab. 16. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen müssen als zufällig interpretiert werden.

Dieses Ergebnis zeigt Übereinstimmung mit der Feststellung von DIECKMANN (1973), der ebenfalls keine Korrelation zwischen Ödemausbildung und Konstitution, operativem Schwierigkeitsgrad und intraoperativem Blutverlauf - im Gegensatz zu FREES (1970) feststellen konnte.

Tab. 16: Urteil des Prüfarztes

Erfolg / Behandlung	kein	mäßig	gut	sehr gut	Summe
Acemetacin	5	9	6	0	20
Plazebo	7	7	4	0	18
Summe	12	16	10	0	38

$2\hat{I} = 0{,}833$ (nicht signifikant!) Kritische Prüfgröße: $\text{Chiquadrat}_{0,05;2} = 5{,}991$

7.8. Wundheilung

Ermittlung der Häufigkeit hinsichtlich Geschwindigkeit der Wundheilung nach den Kriterien "beschleunigt", "verlangsamt" und "keine Beeinflußung".

Ermittlung der Häufigkeiten hinsichtlich Wunde, p.p. und p.s. verheilt.

Die Signifikanzprüfungen erfolgten in beiden Fällen mit dem exakten Fisher-Test.

Beschleunigte Wundheilung trat in der Acemetacingruppe in 11 von 20 Fällen auf, während der Anteil der Plazebogruppe 7 von 16 betrug. Die Häufigkeiten bezüglich primärer Wundheilung war in beiden Gruppen etwa gleich. Siehe Tab. 17 und 18. Der exakte Fisher-Test ergab in beiden Fällen keine Signifikanz.

Tab. 17: Wundheilung

Heilung: / Behandlung:	beschleunigt	nicht beeinflußt	Summe
Acemetacin	11	9	20
Plazebo	7	9	16
Summe	18	18	36
Exakter FISHER-Test: p = 73,80 % (nicht signifikant!)			

Tab. 18: Wundheilung

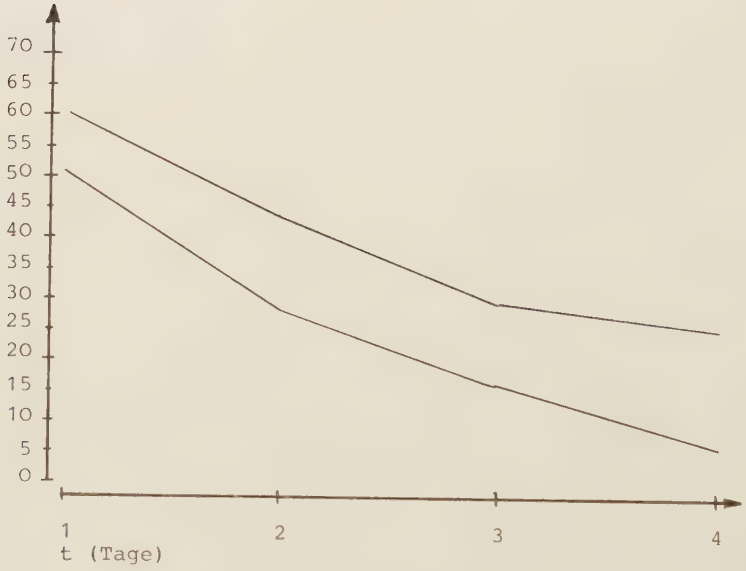
Wunde: / Behandlung:	p.p. verheilt	p.s. verheilt	Summe
Acemetacin	19	0	2
Plazebo	16	1	17
Summe	35	1	36
Exakter FISHER-Test: p = 94,44 % (nicht signifikant!)			

7.9. Schmerzangaben der Patienten

Die Angaben der Schmerzintensitäten durch den Patienten wurden mit dem nicht parametrischen Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY auf signifikante Gruppenunterschiede geprüft.

Bei der Auswertung der Schmerzangaben zeigte sich, daß ab dem 3. Behandlungstag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht. Der zeitliche Verlauf ist aus Abb. 4 ersichtlich.

Abb. 4: Subjektive Schmerzbeurteilung der Patienten aufgezeichnet auf einer dimensionslosen Skala von 0 - 100 gegen die Zeit t in Tagen



7.10. Begleiterscheinungen

Während der gesamten Behandlungsperiode wurde in keinem Fall unerwünschte Nebenerscheinungen durch Acemetacin beobachtet.

Bei dem Patienten, bei dem die Studie am 1. postoperativen Tag wegen eines akut aufgetretenen Erythems abgebrochen worden war, ergab sich jedoch, daß er der Plazebogruppe angehörte und somit keine Beziehung zu dem verabreichten Medikament bestand.

8. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Vielzahl und Vielfältigkeiten der Medikamente, die entwickelt wurden, um die postoperativen Schwellungs- und Schmerzzustände mit all ihren Folgeerscheinungen zu beherrschen, zeigen einerseits die Schwierigkeit den richtigen pharmakologischen Ansatz zu finden, und andererseits den Bedarf an solchen Medikamenten, da auch heute noch trotz modernster Operationstechniken die Unterdrükkung des postoperativen Ödems noch nicht befriedigend gelöst ist.

Diese Probleme bestehen auch, oder gerade, im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, da die Schwellung im Gesichtsbereich vom Patienten als besonders belastend empfunden wird und bei plastisch-chirurgischen Eingriffen ein sehr hohes Risiko für den operativen Erfolg darstellen. SCHWENZER (1968).

Zur Objektivierung des Therapieerfolges am Patienten sind reproduzierbare, objektivierbare, möglichst einfache, und für den Patienten wenig belastende Meßmethoden erforderlich.

Für die Ödembewertung wurde daher die modifizierte Meßtechnik nach GABKA (1971) angewandt, da nach dieser Methode das Ödem in seiner gesamten Ausdehnung zwischen jeweils 2 fixen Meßpunkten erfaßt werden konnte. Im Gegensatz zu den Techniken nach CRANIN (1964), SOWRAY (1961), HAHN (1966) und anderen ist diese Methode wesentlich und zeigt auch keine ersichtlichen Nachteile für das Meßergebnis. Die täglich durchgeführten Messungen, die anschließende statistische Auswertung und graphische Darstellung zeigten, daß der Wirkstoff Acemetacin gute antiphlogistische Eigenschaft besitzt.

Die anfangs gestellten Fragen und Forderungen an das neue Medikament, die in den einzelnen Kapiteln abgehandelt wurden, können daher positiv beantwortet werden.

Wie bereits im Kapitel Pathophysiologie gezeigt, beruhen postoperative Schmerz- und Schwellungszustände auf vielschichtigen unspezifischen mesenchymalen Entzündungsreaktionen, in deren Verlauf Prostaglandine und andere Entzündungsmediatoren freigesetzt werden.

Steroide, die die gesamte mesenchymale Reaktion unterdrücken, dadurch sehr wirksam, aber auch mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet sind, sollten deshalb nur sehr gezielt und in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu stehen die nicht steroidalen Antiphlogistika, die in der Lage sind, je nach pharmakologischem Angriffspunkt einzelne Entzündungsmechanismen zu unterdrücken und postoperative Ödeme und Schmerzen im Wundbereich zu verhindern. Für Indometacin, welches wie Acemetacin zur Klasse der Indolessigsäurederivate gehört, konnte eine günstige Wirkung nach chirurgischen Eingriffen, PENNERS (1971) sowie nach Zahnextraktionen nachgewiesen werden. HUUSKO et al. (1975). Hinsichtlich seiner Stellung als Antiphlogistikum zur Bekämpfung von postoperativen Schwellungs- und Schmerzzuständen läßt sich Acemetacin durchaus mit dem pharmakologisch bekannten Indometacin vergleichen, was auch von NEUGIRG und PENNERS (1980) bestätigt wird. In der vorliegenden Studie konnte dargestellt, daß sich die analgetisch-antiphlogistische Wirksamkeit von Acemetacin nach operativen Weisheitszahnentfernungen auch im Vergleich zu Plazebo objektivieren läßt. Die Varianzanalyse verdeutlicht, daß sich die Gesichtsmaße im Verlauf der Behandlung mit Acemetacin gegenüber Plazebo hoch signifikant bessern. Die graphisch dargestellten Mittelwerte (Abb. 1) zeigen, daß die Entwicklung des Ödems bereits postoperativ geringer ausgeprägt ist und

auch schneller abklingt. Dies ist von Bedeutung, da das Ödem einen guten Nährboden für Bakterien darstellt und somit Heilungsstörungen durch Nahtdehiszenzen und Infektionen auftreten können. Auf die Entstehung von Sklerosen auf dem Boden eines eiweißreichen Ödems wurde bereits eingangs hingewiesen.

Die Schmerzsymptomatik wurde nach den Kriterien Spontanschmerz, Bewegungsschmerz, Druckschmerz und subjektive Schmerzangaben des Patienten aufgegliedert. Hierbei zeigte sich, daß beim sogenannten Spontanschmerz durch Einnahme der typischen Schonhaltung ein nur sehr geringer Unterschied zwischen der Plazebo- und der Verumgruppe bestand.

Die Bewegungs- und Druckschmerz fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe. Dieser Unterschied läßt sich dadurch erklären, daß die primäre analgetische Potenz und die zentrale Wirkung von Acemetacin wie im hot plate Test an Mäusen nachgewiesen, sehr gering ist. Der analgetische Effekt von Acemetacin ist also lediglich in der Peripherie lokalisiert, indem Prostaglandine und damit im Gefolge die sogenannte "pain-producing-substances" supprimiert werden.

Analog hierzu kommt es durch Verminderung des postoperativen Ödems zu einer Senkung des Schmerzpotentials durch Reduzierung des Gewebespannungszustandes. Als Kontrollparameter hierfür dient die Schneidekantendistanz, die eine hochsignifikante Besserung im Verlauf der Behandlung zeigt. Schon nach der Operation ist die Schneidekantendistanz größer und normalisiert sich auch schneller als in der Kontrollgruppe. Das schmerzfreie Verlassen der Schonhaltung ist das deutlichste Indiz für die Abnahme des Bewegungsschmerzes und die Reduzierung des entzündlich bedingten interstitiellen Flüssigkeitsvolumens im Bereich der Kaumuskulatur und der umgebenden Weichteile.

Die durchschnittliche Körpertemperatur lag bei den mit Acemetacin behandelten Patienten um 0,3°C tiefer als in der Kontrollgruppe. Da der Anstieg der Körpertemperatur als direktes Maß für den Grad der Entzündungsreaktionen betrachtet werden kann, zeigt sich auch hier eine deutliche Supprimierung der Entzündungsmediatoren.

Bei der subjektiven Beurteilung durch den Prüfarzt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Acemetacin- und der Plazebogruppe. Eine Erklärung hierfür wäre die sehr unterschiedliche Veranlagung zur Entwicklung eines Ödems bei verschiedenen Patienten nach ein und demselben Eingriff gleicher Schwierigkeit und gleicher Dauer. Eine Korrelation zwischen Ödembereitschaft bzw. Ödemausdehnung, Konstitutionstyp, chirurgischem Schwierigkeitsgrad und dem intraoperativen Blutverlust konnte aufgrund der Untersuchung von DIECKAMNN (1973) nicht gefunden werden. Im Gegensatz hierzu stehen allerdings die Ergebnisse von FREES (1970).

Unverträglichkeiten, wie sie in der Literatur häufig beschrieben, und der pharmakologischen Substanzenfamilie auch eigen sind, (Magenschmerzen, Magendarmulcera, Kopfschmerzen, Farbensehen etc.) wurden bei einer Dosierung von 3X60 mg/die nicht beobachtet. Allerdings war das Durchschnittsalter der Probanden mit 23,8 Jahren relativ niedrig und die Patienten waren alle organisch völlig gesund. Abschließend läßt sich nach Auswertung und Diskussion der Ergebnisse sagen, daß es sich bei Acemetacin um eine starke antiphlogistisch und antiödematös sowie peripher analgetisch wirkende Substanz handelt. Die Ausbildung der Ödeme wird unterdrückt, deren Rückbildung gefördert und der unvermeidbare Wundschmerz merklich gebessert. Durch die Verbesserung der Mundöffnung wird frühzeitig eine bessere Mundhygiene gewährleistet und die normale orale Ernährung früher möglich. Dies führt zu

einer Verkürzung des stationären Aufenthaltes. Da während der Testung keine Nebenwirkungen auftraten und auch aus anderen Arbeiten nicht bekannt geworden sind, läßt sich dieses Medikament routinemässig bei Eingriffen auf dem Gebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie einsetzen.

EMHJELLEN (1968), KÖDEL und ROLL (1968) sehen ein Optimum an Wirksamkeit bei Beginn der Therapie 24 Stunden vor dem Eingriff. Zum gleichen Ergebnis kamen auch SCHWENZER und KLEINSCHRODT (1972). Aufgrund der guten Resorption und des schnellen Erreichens des maximalen Wirkspiegels dürften bei Acemetacin 12 Stunden genügen. Bei geplanten Eingriffen könnte dann die präoperative Medikation mit einem Sedativum kombiniert werden SCHWENZER (1968). Dies erfordert jedoch in jedem Fall eine gute Aufklärung des Patienten über den Sinn und Zweck der Medikation und die evtl. damit verbundenen Nebenwirkungen, wie Fahruntauglichkeit etc.

Als Nachteil wäre noch zu erwähnen, daß als einzige Applikationsform die Kapsel zur Verfügung steht. Da dies eine wesentliche Einschränkung des Anwendungsbereiches bedeutet, wäre zu wünschen, daß weitere Applikationsformen entwickelt werden, um somit einen universelleren Einsatz zu ermöglichen.

9. ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung wird auf die Entstehung und die Bedeutung von Ödem und Schmerz in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eingegangen.

Die pathophysiologischen Mechanismen und die Wirkungsweise körpereigener Enzyme (pain-producing-substances) werden anhand der Literatur zusammengestellt. Danach erfolgt eine kurze Übersicht über die bisher gebräuchlichen physikalischen und pharmakologischen Möglichkeiten zur Ödembekämpfung und ihre Nebenwirkungen. Pharmakologie, Chemie, bisherige klinische und tierexperimentelle Erfahrungen des Wirkstoffes Acemetacin werden besprochen.

Im nächsten Kapitel wird die eigene klinische Untersuchung an Patienten der Kiefer- und Gesichtschirurgischen Abteilung der Univ. Klinik Tübingen dargelegt. In einer kontrollierten klinischen Doppelblindstudie wurde Acemetacin (Kapseln zu 60 mg) an 40 Patienten, bei denen operative Weisheitszahnentfernungen durchgeführt worden waren, hinsichtlich seiner analgetisch-antiphlogistischen Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo geprüft. Zusätzlich wurde untersucht, welchen Einfluß Acemetacin auf die Ödementwicklung und die Wundheilung hatte. In der Acemetacingruppe waren die Ödem- und Schmerzparameter postoperativ geringer ausgeprägt und zeigten auch eine schnellere Normalisierung als in der Kontrollgruppe. Deshalb war in der Plazebogruppe signifikant häufiger die zusätzliche Gabe eines Analgetikums erforderlich. Auch bei den subjektiven Schmerzangaben der Patienten zeigte sich ab dem 3. Behandlungstag ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zugunsten von Acemtacin.

Die postoperative mittlere Körpertemperatur stieg in der Plazebogruppe um 0,3°C signifikant stärker an als in der Acemetacingruppe.

Unter der Acemetacintherapie wurde die Wundheilung nicht signifikant verändert. Mit Ausnahme eines Patienten aus der Plazebogruppe verheilten alle Wunden primär. Unerwünschte Nebenwirkungen durch Acemetacin wurden nicht beobachtet.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. AKSDAL, E. (1963): Eine klinische und hämatologische Untersuchung von Tanderil in der odontolog. Chirurgie. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 73, 921

2. BJÖRN, H., P. HJELMSTRÖM und L. LUNDQUIST (1954): A photogrammetric method of measuring the volume of facial swellings. J. dent. Res. 33, 295

3. BLINDERMANN, J. J. (1956): Control of edema, pain and trismus in oral surgery with an oral antihistamin. N. Y. J. Dent. 26, 231

4. BROCKMÜLLER, K. und N. SCHWENZER (1974) Die kontrollierte Hypotension bei kieferorthopädischen Eingriffen. 117 in: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, hrsg. von K. Schuchardt, 18, Thieme, Stuttgart

5. CRANIN, S. V. und S. L. CRANIN (1964): A study of the effect of an antihistamine on oral surgery postoperative sequelae. Oral Surg. 18, 432

6. DIECKMANN, J. (1973): Klinische Untersuchungen über den Einfluß einer Cumarin-Rutin-Kombination bei der Ödemprophylaxe und der Ödemtherapie in der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie. Med. Dissertation, Universität Tübingen

7. DELANNY, A. (1973): Mucopolysaccharides collagen and nonfibrillar proteins in inflammation, 873 in: Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart

8. EMHJELLEN, S. (1968): Erfahrungen mit dem Antiphlogistikum Benzydamin-Hydrochlorid (Tantum) in einer chirurgischen Klinik. Therapiewoche, 18, 1534

9. FLEUCHHAUS, P. T. (1956): Effect of hyaluronidase on swelling and trismus after removal of impacted mandibular third molar. Oral Surg. 9, 493

10. FREES, K. H. (1970): Klinische Untersuchung über den Einfluß von Enzympräparaten in Verbindung mit Antibiotika auf entzündliche und postoperative Schwellungen. Med. Dissertation, Universität Berlin

11. FRIMMER, M. (1971): Biochemie und Pathophysiologie von Entzündungsmediatoren. Int. J. clin. Pharmacol. 2, 144

12. GABKA, J. (1963): Streptokokkenenzyme in der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Visum 15, 28

13. GABKA, J. (1971): Messungen der antiödematösen Wirkung von O-Rutosiden in der Kieferchirurgie. Z. Ther. 9, 329

14. GABKA, J. und T. MATSUMARA (1971): Meßtechnische und klinische Prüfung eines Antiphlogistikums (Tantum). Münch. Med. Wschr. 113, 198

15. HAHN, W., D. LANGE und M. OVERHEU (1966): Die Vermeidung des postoperativen Ödems. Dtsch. zahnärztl. Z. 4, 355

16. HASSLER, R. (1966): Das Schmerzerlebnis in Abhängigkeit vom neuralen System. Psychother. Psychosom. 14, 345

17. HASSLER, R. (1972): Über die Zweiteilung der Schmerzleitung in die Systeme der Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls, 105 in: JANZEN, R., W. D. KEIDEL, A. Herz und C. STREICHELE Schmerz. Thieme, Stuttgart

18. HEIDSIECK, C. (1963): Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde mit Varidase (Streptokinase-Streptodornase).
Dtsch. zahnärztl. Z. 15, 75

19. HENKEL, C. H. (1956): The role and applicability of hyaluronidase in clinical dentistry.
Oral Surg. 9, 463

20. HUCKER, H.B., A. G. ZACCHEI, S. V. COX, D. A. BROCHE, N. H. REAVEY- CANTWELL (1966): Studies on the absorption, distribution and excretion of indomethacin in various species.
J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 237

21. HUUSKO, P. J., H. E., LEENA, L. S. NIEMINEN (1975): Indomethacin: Plasma concentrations and protein binding in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 119

22. KEELE, C. A. und D. ARMSTRONG (1968): Mediators of pain. Pharmacology of pain.
Ed. Lim. R.K.S. Pergamon, Press, Oxford

24. KLEINSCHRODT, L. (1969): Die Beeinflussung postoperativer Schwellungen im Kiefer- und Gesichtsbereich durch Benzydamin. Med. Dissertation, Universität Würzburg

25. KÖDEL, G. und L. ROLL (1969): Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Antiphlogistikum. Dtsch. Zahnärztebl. 22, 621

26. KROMPECHER, St., S. KEUNER (1973): Callus formation, 873 in: Siegenthaler W., Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart

27. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN (1974): Lehrbuch der Pharmakologie. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart, 109

28. LANDIS, E. M. (1930): Microinjection studies of capillary blood pressure in human skin. Heart 15, 209

29. LECOMTE, J., H. van CAUWENBERGER, J. M. COLLETTE, C. M. LARRIERRE (160): Physiopathologie de la formation des oedème locaux. Angéiologie 12, 29

30. LINDNER, J. (1967): Das entzündliche Ödem und seine Beziehung zu anderen Ödemformen. in: Lindner und Wilhelmi: Das entzündliche Ödem. Huber, Bern-Stuttgart

31. MARCHAND, F. (1901): Prozeß der Wundheilung. F. Enke, Stuttgart

32. McARTHUR, J. N., P. D. DAWKINS, M. J. H. SMITH (1971): The binding of indomethacin, salicylate and phenobarbitone to whole blood in vitro. J. pharm. Pharmac. 23, 32

33. McQUEEN, E. G. (1973): Anti-inflammatory drug mechanisms. Drugs 6, 104

34. MORANDI G., U. SERNI (1971): Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung mit Indometacin. Arnzeim.-Forsch. 21, 1834

35. MUMENTHALER, M., H. SCHLIACK (1965): Läsionen peripherer Nerven. Thieme, Stuttgart 135

36. NEUGIRG, R. , R. PENNERS (1980): Klinische Prüfung bei Acemetacin bei Kindern und Jugendlichen. Arzneimi.-Forsch. 30, 1451

37. OVERHEU, M. (1968): Untersuchungen über die Wirksamheit von Tanderil und Reparil bei der Ödemprophylaxe und -therapie in der zahnärztlichen Chirurgie. Med. Dissertation, Universität Kiel

38. PENNERS, R. (1971): Wirkung von Indometacin auf das postoperative Ödem und die Wundheilung. Arzneimittelforschung 21, 1842

39. PFEIFFER, H. (1960): Über den Einfluß entzündungshemmender Substanzen nach Kieferoperationen (mit dem neuen Antiphlogistikum G 27 202). Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 70, 899

40. PHILIS, M. (1960): Die Verhinderung von postoperativen Ödemen durch Prednisolon auf dem Gebiet der Kieferchirurgie. Med. Dissertation, Universität München

41. RICKER, G. (1924): Pathologie als Naturwissenschaft, 156 Springer, Berlin

42. RUSANYAK, J., M. FOELDI, G. SZABO (1969): Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes, 651 in: Siegenthaler W., Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart (1973)

43. SANDRITTER, W., U. RIEDE, G. BENEKE (1974): Zell- und Gewebsschädigung, 267 in: Sandritter, Beneke, Allgemeine Pathologie, F. K. Schattauer, Stuttgart, New-York

44. SICUTERI, F. (1967): Vasoneuroactive substances and their implication in vascular pain, 91
Research and clinical studies in headache.
Karger, Basel

45. SCHILLI, W. und P. LENZ (1964): Zur Verhinderung der postoperativen Schwellung nach zahnärztl.-chirurgischen Eingriffen.
Zahnärztl. Welt, 65, 658

46. SCHMELZLE, R., J. ROLFFS (1974): Die intraorale Redon-Drainage bei Osteotomie im aufsteigenden Unterkieferast, 148
in: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, hrsg. von K. Schuchardt, 18

47. SCHUCHARDT, K. (1957): Hinweise für die Nachbehandlung nach intraoralen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
in: Häupl, K., W. Meyer und K. Schuchardt: Die Zahn-, Mund und Kieferheilkunde 3,
Urban & Schwarzenberg, München-Wien

48. SCHWENZER, N. (1968): Die medikamentöse Unterstützung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
in: Haunfelder, D., L. Haupfauf, W. Ketterl und G. Schmuth: Praxis der Zahnheilkunde, 2,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

49. SCHWENZER, N. (1972): Die postoperative Medikation in der zahnärztlichen Chirurgie. Der Zahnarzt, 4, 171

50. SCHWENZER, N., L. KLEINSCHRODT (1972): Die Schwellungsprophylaxe mit Benzydamin in der Mund- und Kieferchirurgie. Zahnärztl. Welt 81, 17

51. SHUTTEE, T. S. (1967): Hyaluronidase in relief of post-operative trismus, swelling and pain. Oral Surg. 15, 114

52. SOLNICA, J. (1971): Die Verträglichkeit von Indometacin. Arzneim.-Forsch. 21, 1834

53. SOWRAY, J. H. (1961): An assesmet of the value of lyophilised chymotrypsin in the reducing of postoperative swelling following the removal of impact wisdom teeth. Bert. Dent. J. 110, 130

54. SPIESSL, B. und N. SCHWENZER (1964): Zur Behandlung akuter Schwellungszustände im Kopf- und Halsbereich, 138 in: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, hrsg. von K. Schuchardt, 9, Thieme, Stuttgart

55. STARLING, E. H. (1895): On the absorption of fluids from the connective tissue spaces.
J. Physiol. 19, 312

56. SZMYD, L. (1956): A clinical evaluation of an antihistaminic preparation in oral surgery.
Oral Surg. 9, 928

57. TRAEGE, A., H. NÖSCHELS, J. ZAUMSEIL (1973): Zur Pharmakokinetik von Indometacin bei Schwangeren, Kreissenden und ihren Neugeborenen.
Zbl. Gynäkol. 95, 635

58. TROPONWERKE GmbH und Co. KG. (1979): Acemetacin.
Forschungsbericht der Tropon-Werke 1, 22

59. VINEGAR, R., W. SCHREIBER, R. HUGO (1969): Biphasic development of carrageenin edema in rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 166, 96

60. WACHS, U. (1969): Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Verwendung von Apertase als Zusatz zur Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Chirurgie.
Med. Dissertation, Universität Würzburg

61. WEBER, E. (1964): Grundriß der biologischen Statistik.
VEB Gustav Fischer Jena, 136

62. WESTERHOLM, N. (1961): Postoperative Behandlung mit G. 27 202 (Tanderil) 1. Kök.-smökirugien. Odont. T. 69, 495

63. WINTER, Ch. A., E. A. RISLEY, G. W. NUSS (1963): Anti-inflammatory and anti-pyretic activities of indo-methacin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 141, 369

64. WITTMANN, O. (1957): Die Verhinderung postoperativer Ödeme durch Kalzium und Irga-pyrin in der Kieferchirurgie. Med. Dissertation, Universität München

65. YESAIR, D. W., M. CALLAHAN, L. REMINGTON, C. J. KENSLER (1970): Role of the entero-hepatic cycle of indomethacin on its meta-bolism, distribution in tissues and its excretion by rats, dugs and monkeys. Biochem. Pharmacol. 19, 1579

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit und das Referat bedanken.

Mein Dank gilt auch der Firma Tropon in Köln für die Bereitstellung der Versuchspräparate, sowie für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Fälle.

Lebenslauf

Am 06. März 1950 wurde ich, Friedrich Schmetzer, als Sohn des Ingenieurs Friedrich Schmetzer und dessen Ehefrau Emma, geb. Schöller in Ulm/Donau geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Grundschule in Waiblingen. Von 1961 - 1969 das Gymnasium ebenfalls in Waiblingen, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte. Von 1969 bis 1971 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und begann im Oktober 1971 nach meiner Entlassung mit dem Medizinstudium an der Un iversität Tübingen.
Vorphysikum im März 1973.
Physikum im März 1974.

Seit April 1977 zusätzlich Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen.
Am 27. April 1978 Staatsexamen Medizin.
Am 15. August 1980 Staatsexamen Zahnheilkunde.

Seit dem 01. Mai 1978 bin ich Wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen.

Nach dem Fachgespräch am 25.02.83 erhielt ich die Anerkennung als Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.